

## تأثیر گرسنگی بر تداخل عمل محور هورمون رشد و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد در موش های صحرایی نر بالغ

شهرام مشهدی زاده<sup>۱\*</sup>

\* مربی گروه فیزیولوژی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۸۵/۸/۶ تاریخ تأیید: ۸۵/۱۱/۱

### چکیده:

زمینه و هدف: گرسنگی سبب تغییر در سطوح پلاسمایی هورمون های هیپوفیزی از جمله گنادوتروپین ها و هورمون رشد می گردد. با توجه به پیچیدگی دو محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و محور هورمون رشد و نتایج متناقضی که در خصوص تغییرات هورمونی دو محور یاد شده در طی گرسنگی وجود دارد، مطالعه حاضر با هدف بررسی تداخل عمل بین دو محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) و محور هورمون رشد در سطوح هیپوتالاموسی-هیپوفیزی در طی گرسنگی انجام گردید.

روش بررسی: در یک مطالعه تجربی ۳۲ سر موش صحرایی نر بالغ به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. گروه های تجربی به مدت چهار روز در شرایط گرسنگی قرار گرفتند و فقط از آب استفاده می کردند. در حالی که گروه کنترل از غذای استاندارد آزمایشگاهی و آب بطور نامحدود استفاده می کردند. به هر یک از گروه های کنترل و گرسنه هر روز یکبار ۱/۰ سی سی روغن ذرت به گروه گرسنه تیمار شده با تستوسترون هر روز یکبار ۱ سی سی حاوی ۱ mg/kg وزن بدن تستوسترون و به گروه گرسنه تیمار شده با استرادیول هر روز یکبار ۱ سی سی حاوی ۱ mg/kg وزن بدن استرادیول تزریق شد. در پایان روز چهارم میزان هورمون های رشد (GH)، لوتینیزینگ (LH)، محرک فولیکول (FSH)، تستوسترون و استرادیول اندازه گیری و یافته ها با استفاده از آزمونهای ANOVA دانکن، توکی و آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: در طی گرسنگی سطوح پلاسمایی هورمون رشد ۶۴٪ افزایش یافت در حالی که سطوح پلاسمایی LH، FSH و تستوسترون به ترتیب ۳۳٪، ۳۱٪ و ۴۱٪ کاهش نشان دادند ( $p<0/001$ ). اگر چه در حیوانات گرسنه تیمار شده نیز افزایش سطوح پلاسمایی GH دیده شد، اما این افزایش بسیار کمتر از حیوانات تیمار نشده بود ( $p<0/001$ ). همچنین تیمار با این هورمون ها سبب کاهش معنی داری در سطوح پلاسمایی FSH و LH شد ( $p<0/001$ ).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش دو محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و محور هورمون رشد در طی گرسنگی کوتاه مدت مکانیسم تنظیمی مشترک و مشابهی دارند.

واژه های کلیدی: استرادیول، تستوسترون، گنادوتروپین ها، گرسنگی، هورمون رشد.

### مقدمه:

شناسایی عوامل مؤثر در بروز این اختلالات، نحوه جلوگیری از آنها و همچنین بررسی تداخل عمل احتمالی آنها، در برخورد با این پدیده اهمیت زیادی دارد. رژیمی که از نظر مواد غذایی ناکافی باشد موجب تغییر در

گرسنگی یا کمبود مواد غذایی از معضلاتی است که علاوه بر اثرات منفی آن که در علم تغذیه بررسی می شود، می تواند موجب بروز اختلالاتی در مکانیسم های تولید مثل و رشد در حیوانات و انسان شود.

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: شهرکرد- رحمتیه- دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد- دانشکده پرستاری و مامایی و بهداشت - گروه فیزیولوژی - تلفن: ۰۳۸۱-۳۳۳۱۰۰۱،

E-mail: mashhadizadeh79@yahoo.com

گیرد. بنابر این مطالعه حاضر با هدف بررسی تداخل عمل بین دو محور HPG و محور هورمون رشد در سطوح هیپوتالاموس - هیپوفیزی در طی گرسنگی انجام گردید.

### روش بررسی:

این مطالعه از نوع تجربی می باشد. حیوانات مورد استفاده تعداد ۳۲ سر موش صحرایی (Rat) سفید نر بالغ از نژاد Wistar با سن ۲/۵ تا ۳ ماهه و با میانگین وزن  $280 \pm 10$  گرم بودند در خانه پرورش حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد پرورش یافته بودند. در تحقیق حاضر ۴ روز به عنوان دوره گرسنگی کوتاه مدت طبق مدل استاندارد شده مد نظر قرار گرفت (۳۰-۲۵).

به حیوانات پس از جداسازی آنها (هر Rat در یک قفس)، ۱۵ روز فرصت داده شد تا با محیط جدید سازگاری پیدا کنند و از طرف دیگر به سن و وزن مورد نظر برسند (۳۱). نور از طریق لامپ بطور یکنواخت و غیرمستقیم داده شد و شرایط نوری آن به صورت ۱۲ ساعت روشنایی (۶ صبح تا ۶ عصر) و ۱۲ ساعت تاریکی تنظیم شد (۳۲). درجه حرارت محیط در زمان انجام آزمایش  $22 \pm 2$  درجه سانتیگراد در طول شبانه روز بود (۳۱). آب آشامیدنی در تمام طول آزمایش بدون هیچ محدودیتی برای تمام گروه ها (۲۵) از آب لوله کشی تأمین شد و تغذیه حیوانات گروه کنترل به صورت خوراک مخصوص موش (که از شرکت خوراک دام و طیور پارس تهیه شده بود) در اختیار آنان قرار گرفت و سایر حیوانات در طول دوره ۴ روزه آزمایش هیچگونه ماده غذایی در اختیار نداشتند (۳۱).

در این پژوهش حیوانات بطور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند: گروه ۱ (گروه کنترل): حیوانات این گروه از غذای آزمایشگاهی و آب به طور نامحدود استفاده می کردند

ترشح هورمون های هیپوفیزی خصوصاً گنادوتروپین ها و هورمون رشد ( $\text{Growth Hormone} = \text{GH}$ ) می شود (۱). پیچیدگی دو محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد و محور هورمون رشد از یک سو و از سوی دیگر تأثیر گذاری وسیعی که محور های یاد شده بر روی بسیاری از جنبه های فیزیولوژیکی فرد دارند موجب شده است تا مطالعه محور های یاد شده مد نظر پژوهشگران باشد. پژوهشگران متعدد در مطالعات خود علاوه بر تأکید بر روی الگوی ضربانی ترشح GH، مشخص کرده اند که نوروترانسمیتر های متعدد، هورمون های محیطی و عوامل متابولیکی نیز نقش مهمی در کنترل ترشح GH دارند (۶-۱).

در مطالعات متعددی مشخص گردید که در طی گرسنگی سنتز و ترشح لپتین مهار شده و در نتیجه ترشح GH افزایش می یابد (۷-۱۱)، حال آنکه در مطالعات دیگری مشخص گردیده که سطوح لپتین قبل از ۱۲ تا ۱۴ ساعت گرسنگی، شروع به کاهش نمی کند و در واقع افزایش ترشح GH قبل از ۱۲ تا ۱۴ ساعت گرسنگی اتفاق نمی افتد (۱۲، ۱۳). همچنین مشخص گردیده است که استروئید های جنسی با کاهش ترشح  $\text{IGF-I}$  ( $\text{Insulin Like Growth Factor-I}$ ) موجب افزایش ترشح GH می شوند، در صورتی که در طی گرسنگی کوتاه مدت حتی قبل از القای کاهش ترشح  $\text{IGF-I}$  سطوح پلاسمایی GH افزایش می یابد (۱۴، ۱۵، ۱۶).

با توجه به وجود تناقض های بسیار در مطالعات پژوهشگران و نیز تأکید تمام پژوهشگران بر این نکته که هنوز مکانیسم دقیق این تغییرات به درستی مشخص نشده است (۲۴-۱۷)، ضروری به نظر می رسد که ضمن مطالعه مجدد این محورها، تأثیر تداخل عمل دو محور هورمون رشد و هیپوتالاموس - هیپوفیز و گناد در طی گرسنگی که دارای اشتراکات زیادی در سطوح هیپوتالاموس - هیپوفیزی می باشد، مورد بررسی قرار

گرفت. بعد از آنالیز آزمایشگاهی نمونه ها، یافته ها با استفاده از آزمون ANOVA دانکن، آزمون توکی و آنالیز واریانس مورد ارزیابی قرار گرفت.

### یافته ها:

با توجه به میانگین وزن مشابه گروههای مختلف، در طی چهار روز گرسنگی وزن بدن در گروههای ۲، ۳ و ۴ به ترتیب ۲۱/۴، ۲۱/۶ و ۲۲/۷ درصد نسبت به وزن گروه کنترل کاهش داشت ( $p < 0/01$ ).

بر اساس نتایج این مطالعه غلظت پلاسمایی هورمون رشد در گروه های ۲، ۳ و ۴ در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب ۶۴، ۲۵ و ۲۲ درصد افزایش داشته است ( $p < 0/01$ ). از سوی دیگر غلظت پلاسمایی هورمون رشد در گروههای ۳ و ۴ نسبت به گروه گرسنه کمتر بود ( $p < 0/01$ ). ولی نسبت به گروه ۴ اختلاف معنی داری نداشت (جدول شماره ۱).

۴ روز گرسنگی باعث کاهش سطوح پلاسمایی FSH در گروه ۲ (۳۳٪) نسبت به گروه کنترل شد ( $p < 0/01$ ). ولی گروه ۳ نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. غلظت پلاسمایی هورمون FSH

و برای یکسان نمودن اثر استرس تزریق در زمان انجام آزمایش هر روز در ساعت ۸/۳۰ صبح ۰/۱ cc روغن ذرت بصورت عضلانی دریافت کردند (۳۲).

در طی چهار روز گرسنگی گروه ۲ (گروه گرسنه): هر روز ۸/۳۰ صبح ۰/۱ cc روغن ذرت، گروه ۳ (گروه گرسنه تیمار شده با تستوسترون) ۱ mg/kg تستوسترون در حجم ۰/۱ cc روغن ذرت و گروه ۴ (گروه گرسنه تیمار شده با استرادیول) ۱ mg/kg استرادیول در حجم ۰/۱ cc روغن ذرت به صورت عضلانی دریافت کردند.

در پایان روز چهارم ابتدا حیوانات جداگانه بوسیله تزاروی دیجیتال با دقت ۰/۰۱ گرم وزن شده و سپس از حیوانات پس از بیهوش کردن بوسیله سر بریدن اقدام به خون گیری نمودیم و سرم ها پس از جدا کردن از لخته تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد منجمد و نگهداری شد (۲۵). اندازه گیری هورمون های GH، تستوسترون و استرادیول با استفاده از کیت های Spectria ساخت شرکت Orion Diagnostica فنلاند و برای اندازه گیری هورمون های FSH و LH از کیت های شرکت ایرانی کاوشیار استفاده شد تمامی اندازه گیری ها بر اساس روش RIA (Radio Immuno Assay) انجام

جدول شماره ۱: مقایسه و میانگین غلظت پلاسمایی فاکتورهای بررسی شده در گروههای مختلف

گروه	هورمون رشد	هورمون FSH	هورمون تستوسترون	هورمون LH	هورمون استرادیول
کنترل	۱/۶۹±۰/۰۱	۴/۴۷±۰/۰۲	۳/۵۵±۰/۰۳	۱/۹۷±۰/۰۲	۳/۸۰±۰/۰۴
گرسنه	*۲/۷۷±۰/۰۲	*۳/۰۱±۰/۰۳	*۲/۱۱±۰/۰۱	*۱/۳۶±۰/۰۲	۳/۷۹±۰/۰۳
گرسنه تیمار شده با تستوسترون	*۲/۱۱±۰/۰۲	#۴/۴۴±۰/۰۲	#۳/۶۲±۰/۰۱	*۰/۹۹±۰/۰۱	۳/۷۷±۰/۰۵
گرسنه تیمار شده با استرادیول	*۲/۰۷±۰/۰۲	*۱/۹۹±۰/۰۲	*۲/۲۳±۰/۰۲	*۰/۹۴±۰/۰۲	#*۵/۳۱±۰/۰۵

داده ها بر حسب انحراف معیار میانگین می باشد.

\*  $p < 0/01$  نسبت به گروه کنترل. #  $p < 0/01$  نسبت به گروه گرسنه.

در گروه ۴، ۳۴ درصد کاهش نسبت به گروه ۲ و ۵۵ درصد کاهش نسبت به گروه ۳ نشان داد ( $p < 0/001$ ) (جدول شماره ۱)، در حالی که در گروه ۳ نسبت به گروه ۲، ۴۸ درصد افزایش دیده شد ( $p < 0/001$ ). میانگین غلظت پلاسمایی هورمون LH در گروههای ۲، ۳ و ۴ به ترتیب ۳۱، ۵۰ و ۴۸ درصد نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد ( $p < 0/001$ ). میانگین غلظت پلاسمایی هورمون LH در گروههای ۳ و ۴ نسبت به گروه ۲، کاهش معنی داری را نشان داد ( $p < 0/001$ ). همچنین بین میانگین غلظت پلاسمایی هورمون LH در گروه ۳ و گروه ۴ تفاوت آماری معنی داری وجود داشت ( $p < 0/05$ ) (جدول شماره ۱).

غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون در گروه ۲ (۴۱٪) و گروه ۴ (۳۷٪) در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت ( $p < 0/001$ ) و گروه ۳ نسبت به گروه کنترل ۲ درصد افزایش داشت ( $p < 0/05$ ). از سوی دیگر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون در گروههای ۳ و ۴ نسبت به گروه ۲ به ترتیب با ۷۲ و ۶ درصد افزایش و در گروه ۳ نسبت به گروه ۴ با ۶۲ درصد افزایش اختلاف معنی داری داشت ( $p < 0/001$ ) (جدول شماره ۱).

بین تغییرات میانگین سطوح پلاسمایی هورمون استرادیول بین گروه کنترل با گروه ۲ و ۳ و گروههای ۲ با ۳ اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت. همچنین در گروه ۴ نسبت به گروه کنترل، ۲ و ۳ افزایش داشت ( $p < 0/001$ ) (جدول شماره ۱).

## بحث:

نتایج بدست آمده بیانگر این نکته است که اگر چه گرسنگی بطور کلی باعث افزایش سطوح پلاسمایی هورمون رشد می گردد، اما تیمار با تستوسترون یا استرادیول (استروئیدهای جنسی) تا حد قابل ملاحظه و

معنی داری این افزایش را تعدیل می نماید. همچنین با توجه به این که چه تیمار با تستوسترون و چه تیمار با استرادیول افزایش میزان GH را به یک نسبت تعدیل کرده اند، این احتمال مطرح می شود که اثر تیمار با استرادیول و تیمار با تستوسترون در طی گرسنگی بر میزان ترشح GH مشابه است.

مطالعه انجام شده توسط Douyon & Schteingart نیز حاکی از افزایش ترشح GH و کاهش سطوح پلاسمایی IGF-I در طی گرسنگی بوده است (۳۸). همچنین Veldhuis و همکاران در طی دو مطالعه متفاوت نشان دادند که دوز بالای تستوسترون منجر به تولید GH و IGF-I می شود و علاوه بر آن در افراد میانسال و بالغ عملکرد GHRP (Growth Hormone Releasing Peptide) وابسته به جنس بوده و به غلظت های فیزیولوژیک تستوسترون و استرادیول بستگی دارد (۳۹، ۴۰)، در حالی که Schurgin و همکاران در مطالعات خود به این نتیجه رسیدند که تیمار با تستوسترون در زنان آلوده به HIV علیرغم افزایش میزان IGF-I، فرکانس پالس های GH را نیز افزایش داده است. وی تأکید نموده است که مکانیسم این عمل هنوز ناشناخته است (۲۳). همچنین Orrego و همکاران نشان دادند که پس از ۵ تا ۶ هفته تیمار با تستوسترون در مردان مسن، غلظت پلاسمایی GH آنان کاهش یافته است (۴۱). Bondanelli و همکاران نیز به این نکته تأکید دارند که اگر چه تستوسترون به عنوان هورمون تأثیرگذار بر محور هورمون رشد شناخته می شود، اما مکانیسمی که طی آن تأثیرگذاری تستوسترون به ترشح GH صورت می گیرد، هنوز به درستی روشن نشده است (۱۷).

همانگونه که نتایج حاصل از این پژوهش مشخص نموده است کاهش معنی دار غلظت پلاسمایی FSH پس از دوره ۴ روزه گرسنگی در گروه های گرسنه و گرسنه تیمار شده با استرادیول نسبت به گروه

کنترل دیده می شود، اما گروه گرسنه تیمار شده با تستوسترون سطوح پلاسمایی FSH مشابه گروه کنترل دارد. این مسئله می تواند بیانگر این نکته باشد که در موش صحرایی نر تستوسترون در سطح هیپوفیزی دارای اثر مستقیم در تنظیم ترشح FSH بوده و در حیوانات گرسنه که به واسطه گرسنگی تیترا GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) کاهش یافته و تحریک گیرنده های هیپوفیزی FSH صورت نمی گیرد (۳۱)، تستوسترون ترشح FSH را تحریک می کند (۴۲). با توجه به اثرات مستقیمی که تستوسترون در سطح هیپوفیزی در تنظیم ستر و ترشح گنادوتروپین ها دارد (۳۰، ۳۱)، می توان پیشنهاد نمود که تزریق تستوسترون در طی گرسنگی می تواند ترشح FSH را از هیپوفیز تحریک کند زیرا GnRH در چنین شرایطی سرکوب شده است، در صورتی که عملکرد فیدبکی تستوسترون بر روی ترشح LH در سطح هیپوفیزی موجب مهار ترشح LH می شود. همچنین عملکرد مشابهی برای اثر استرادیول بر روی ترشح LH در سطح هیپوفیزی در نظر گرفته می شود (۳۱، ۳۴). نتایج حاصل از پژوهش حاضر نیز تأیید کننده فرضیات بالا می باشند.

بر اساس نتایج ضمن اینکه گرسنگی در سطوح پلاسمایی تستوسترون کاهش معنی داری ایجاد نموده است، تیمار با تستوسترون میزان سطوح پلاسمایی تستوسترون را جبران نموده است. در حالی که تیمار با استرادیول سطوح پلاسمایی هورمون تستوسترون را از میانگین گروه گرسنه نیز پایین تر برده است که می توان این کاهش معنی دار را بدلیل اثر فیدبک منفی استرادیول بر روی ترشح گنادوتروپین ها و خصوصاً LH در نظر گرفت. مطالعات متعدد انجام شده دیگر نیز دلالت بر کاهش قابل توجه سطوح پلاسمایی تستوسترون در طی گرسنگی کوتاه مدت دارند (۲۶، ۲۸). پژوهشی که توسط Orrego و همکاران بر روی مردان مسن سالم

انجام شده است نشان داده است که اگر چه تزریق تستوسترون در دوزهای فیزیولوژیک توانسته کاهش تستوسترون ناشی از هیپوگنادیسم که بواسطه افزایش سن ایجاد می شود را جبران نماید، اما تغییری در سطوح پلاسمایی استرادیول در این افراد ایجاد نکرده است (۴۱). Bondanelli و همکاران در مقاله ای تحت عنوان «فعال سازی محور رشد بوسیله تستوسترون در مردان بالغ» ضمن تأکید بر این نکته که مکانیسم فعال سازی ترشح هورمون رشد بوسیله تستوسترون هنوز مشخص نیست، عنوان نمودند که پس از تیمار با تستوسترون، ترشح تستوسترون فرد همراه PEAK های GH افزایش می یابد (۱۷). این در حالی است که Orrego و همکاران در مطالعه خود نشان داده اند که تجویز تستوسترون با کاهش سطوح پلاسمایی GH همراه است (۴۱). لازم به ذکر است که هر دو پژوهشگر دوز فیزیولوژیک تستوسترون را برای تیمار مد نظر قرار داده اند.

در مطالعه حاضر مشخص گردید که اگر چه میزان غلظت پلاسمایی GH در طی گرسنگی کوتاه مدت افزایش می یابد، اما مقدار این افزایش به دنبال تیمار با تستوسترون یا استرادیول در طی گرسنگی کاهش معنی داری یافت. از سوی دیگر در موش های صحرایی نر بالغ در طی گرسنگی کوتاه مدت غلظت پلاسمایی GH افزایش و FSH و LH کاهش می یابند، در صورتی که اگر تیمار با تستوسترون یا استرادیول در طی گرسنگی انجام شود، میزان غلظت پلاسمایی هر سه هورمون کاهش می یابند. کاهش هورمون های FSH و LH را می توان بواسطه اثرات فیدبکی تزریق استروئیدهای جنسی به حیوان در نظر گرفت، اما در مورد GH انتظار می رفت با تزریق استروئیدهای جنسی (که منجر به کاهش IGF-I) می شوند میزان GH افزایش یابد، ولی نتیجه حاصل کاملاً بر عکس بوده و

## نتیجه گیری:

مطالعه حاضر نشان داد که اگر چه سطوح پلاسمایی GH در طی گرسنگی افزایش می یابد اما تیمار با استروئیدهای جنسی در طی گرسنگی از شدت این افزایش می کاهد. بعلاوه این تیمار میزان کاهش سطوح پلاسمایی گنادوتروپین ها را شدیدتر خواهد کرد. اگر چه تأثیر اولیه گرسنگی بر روی دو محور مورد بررسی متفاوت است، اما مکانیسم تنظیمی مشترک و مشابهی می تواند در دو محور یاد شده وجود داشته باشد، بطوری که فیدبک منفی استروئیدهای جنسی که در سطوح هیپوتالاموسی - هیپوفیزی ترشح گنادوتروپینها را کاهش می دهد، می تواند بعنوان عاملی با اثر باز دارندگی بر روی ترشح هورمون رشد عمل کند. بنابراین احتمالاً افزایش اولیه هورمون رشد در طی گرسنگی کوتاه مدت که قبل از تغییرات سطوح لپتین و یا تأثیر اولیه استروئیدهای جنسی است می تواند بواسطه اثر گرسنگی بعنوان یک استرس باشد.

## تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی در تصویب و اجرای این طرح قدردانی می گردد. همچنین از همکاری صمیمانه مسئولین و پرسنل آزمایشگاه رفرانس دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد سپاسگذارم.

تیر GH نیز کاهش یافت. این نکته نشان دهنده این مسئله است که اگر چه تأثیر اولیه گرسنگی بر روی دو محور یاد شده متفاوت است، اما عاملی نظیر تستوسترون که می تواند در سطوح هیپوتالاموسی - هیپوفیزی ترشح گنادوتروپین ها (مانند FSH) را تنظیم نماید، اثر تنظیمی مشابهی هم بر روی میزان ترشح هورمون GH داشته است، که می تواند بیان کننده این نکته باشد که در طی گرسنگی کوتاه مدت مکانیسم تنظیمی مشترک و مشابهی می تواند در دو محور یاد شده وجود داشته باشد. به عبارت دیگر مکانیسم فیدبکی منفی استروئیدهای جنسی نظیر تستوسترون یا استرادیول که در سطوح هیپوتالاموسی - هیپوفیزی میزان ترشح گنادوتروپین ها را کاهش می دهند (که در این پژوهش نیز به وضوح مشخص گردیده است)، احتمالاً به عنوان عاملی با اثر بازدارندگی بر روی ترشح GH عمل می کنند.

با توجه به نکات عنوان شده، این احتمال مطرح می شود که افزایش اولیه GH در گرسنگی کوتاه مدت - که برخلاف مکانیسم هایی نظیر کاهش لپتین یا تأثیر اولیه تیر استروئیدهای جنسی یاد شده می باشد، صرفاً به دلیل اثر گرسنگی بعنوان یک استرس می باشد که برای بررسی بیشتر آن بایستی تأثیر تداخل عمل احتمالی محور HPA (هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال) با دو محور یاد شده مطالعه شود.

## منابع:

- Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev.* 1998 Dec; 19(6): 717-97.
- Iranmanesh A, Veldhuis JD. Clinical pathophysiology of the somatotrophic (GH) axis in adults. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 Dec; 21(4): 783-816.
- Frohman LA, Jansson JO. Growth hormone-releasing hormone. *Endocr Rev.* 1986 Aug; 7(3): 223-53.
- Tannenbaum GS, Ling N. The interrelationship of growth hormone (GH)-releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion. *Endocrinology.* 1984 Nov; 115(5): 1952-7.

5. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Jan; 64(1): 51-8.
6. Weltman A, Weltman JY, Hartman ML, Abbott RD, Rogol AD, Evans WS, et al. Relationship between age, percentage body fat, fitness and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Mar; 78(3): 543-8.
7. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Sep; 81(9): 3419-23.
8. Bray GA, York DA. Clinical review 90: Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep; 82(9): 2771-6.
9. Considine RV. Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res.* 1997; 48(Suppl 5): 116-21.
10. Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *Clinical Rev J Clin Endocrinol Merab.* 1998; 83: 1407-13.
11. Mantzorous CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Rev Clin Endocrinol.* 1998; 49: 551-67.
12. Dubuc GR, Phinney SD, Stern JS, Havel PJ. Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism.* 1998 Apr; 47(4): 429-34.
13. Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov; 81(11): 4162-5.
14. Maccario M, Aimaretti G, Corneli G, Gauna C, Grottoli S, Bidlingmaier M, et al. Short-term fasting abolishes the sex-related difference in GH and leptin secretion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 Aug; 279(2): E411-6.
15. Hartman ML, Veldhuis JD, Johnson ML, Lee MM, Alberti KG, Samojlik E, et al. Augmented growth hormone (GH) secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a two-day fast in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Apr; 74(4): 757-65.
16. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest.* 1988 Apr; 81(4): 968-75.
17. Bondanelli M, Ambrosio MR, Margutti A, Franceschetti P, Zatelli MC, degli Uberti EC. Activation of the somatotrophic axis by testosterone in adult men: evidence for a role of hypothalamic growth hormone-releasing hormone. *Neuroendocrinology.* 2003 Jun; 77(6): 380-7.
18. Christiansen JJ, Gravholt CH, Fisker S, Svenstrup B, Bennett P, Veldhuis J, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in women with adrenal failure: impact on twenty-four hour GH secretion and IGF-related parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Apr; 60(4): 461-9.
19. Coutant R, de Casson FB, Rouleau S, Douay O, Mathieu E, Gatelais F, et al. Divergent effect of endogenous and exogenous sex steroids on the insulin-like growth factor I response to growth hormone in short normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec; 89(12): 6185-92.
20. Genazzani AR. Long-term low dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *Aging Male.* 2004; 7(2): 133-43.
21. Low MJ, Otero-Corchon V, Parlow AF, Ramirez JL, Kumar U, Patel YC, et al. Somatostatin is required for masculinization of growth hormone-regulated hepatic gene expression but not of somatic growth. *J Clin Invest.* 2001 Jun; 107(12): 1571-80.

22. Cone RD, Low MJ, Elmquist JK, Cameron JL. Neuroendocrinology. In: Cone RD, Low MJ, Elmquist JK, Cameron JL. Williams textbook of endocrinology. Pennsylvania: WB Saunders Company; 2003. p: 81-176.
23. Schurgin S, Dolan S, Perlstein A, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Effects of testosterone administration on growth hormone pulse dynamics in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul; 89(7): 3290-7.
24. Wagner C, Caplan SR, Tannenbaum GS. Genesis of the ultradian rhythm of GH secretion: a new model unifying experimental observations in rats. *Am J Physiol*. 1998 Dec; 275(6 Pt 1): E1046-54.
25. Bergendahl M, Perheentupa A, Huhtaniemi I. Starvation-induced suppression of pituitary-testicular function in rats is reversed by pulsatile gonadotropin-releasing hormone substitution. *Biol Reprod*. 1991 Mar; 44(3): 413-9.
26. Bergendahl M, Perheentupa A, Huhtaniemi I. Effect of short-term starvation on reproductive hormone gene expression, secretion and receptor levels in male rats. *J Endocrinol*. 1989 Jun; 121(3): 409-17.
27. Campbell GA, Kurcz M, Marshall S, Meites J. Effects of starvation in rats on serum levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, thyrotropin, growth hormone and prolactin; response to LH-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology*. 1977 Feb; 100(2): 580-7.
28. Grizard G, Artonne C, Grizard J, Boucher D. Effect of short-term starvation on Leydig cell function in adult rats. *Arch Androl*. 1997 May-Jun; 38(3): 207-14.
29. Negro VA. Effect of starvation on hypothalamic FSH-RF and pituitary FSH in male rats. *Endocrinology*. 1971; 88: 1246-9.
30. Perheentupa A, Huhtaniemi I. Gonadotropin gene expression and secretion in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated male rats: effect of sex steroid replacement. *Endocrinology*. 1990 Jun; 126(6): 3204-9.
31. Perheentupa A, Bergendahl M, Huhtaniemi I. Modulation of gonadotropin secretion at the pituitary level by testosterone in gonadotropin-releasing hormone-treated male rats during food deprivation. *Biol Reprod*. 1995 Apr; 52(4): 808-13.
32. Chai JK, Blaha V, Meguid MM, Laviano A, Yang ZJ, Varma M. Use of orchietomy and testosterone replacement to explore meal number-to-meal size relationship in male rats. *Am J Physiol*. 1999 May; 276(5 Pt 2): R1366-73.
33. West JB. Best and Taylor's physiological basis of medical practice. Baltimore: Williams and Wilkins; 12<sup>th</sup> ed. 1990. p: 849-61.
34. Jalouli M, Carlsson L, Ameen C, Linden D, Ljungberg A, Michalik L. Sex difference in hepatic peroxisome proliferator-activated receptor alpha expression: influence of pituitary and gonadal hormones. *Endocrinology*. 2003 Jan; 144(1): 101-9.
35. Painson JC, Thorner MO, Krieg RJ, Tannenbaum GS. Short-term adult exposure to estradiol feminizes the male pattern of spontaneous and growth hormone-releasing factor-stimulated growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology*. 1992 Jan; 130(1): 511-9.
36. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest*. 2003 May; 111(9): 1409-21.
37. Sun CH, Li Y, Wang X, Ma R. Role of leptin in development of peripubertal boys *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2004 Jul; 38(4): 231-3.



38. Douyon L, Schteingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone and cortisol secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002; 31(1): 173–89.
39. Veldhuis JD, Anderson SM, Iranmanesh A, Bowers CY. Testosterone blunts feedback inhibition of growth hormone secretion by experimentally elevated insulin-like growth factor-I concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar; 90(3): 1613-7.
40. Veldhuis JD, Patrie JT, Frick K, Weltman JY, Weltman A. Sustained growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I responses to prolonged high-dose twice-daily GH-releasing hormone stimulation in middle-aged and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec; 89(12): 6325-30.
41. Orrego JJ, Dimaraki E, Symons K, Barkan AL. Physiological testosterone replenishment in healthy elderly men does not normalize pituitary growth hormone output: evidence against the connection between senile hypogonadism and somatopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul; 89(7): 3255-60.
42. Wierman ME, Wang C. Androgen selectively stimulates follicle-stimulating hormone-beta mRNA levels after gonadotropin-releasing hormone antagonist administration administration. *Biol Reprod*. 1990 Mar; 42(3): 563-71.

